

Evaluarea unor factori patogenetici, ce contribuie la instalarea complicațiilor renale la pacienții cu ciroze hepatice

L. Vlasov, S. Matcovschi, E. Tcaciuc, B. Sasu

Catedra de Medicină Internă nr. 5, USMF „Nicolae Testemițanu”

Evaluation of Pathogenetic Factors that Contribute to Renal Complications in Patients with Cirrhosis

The study involved 82 patients - 40 women and 42 men. Early detection of renal function impairment is a major predictive importance in managing patients with liver cirrhosis. In liver cirrhosis Child-Pugh class C, the renal hemodynamics is already compromised and is characterized by growth of vasoconstrictor factors. Azotemia in acute renal failure in hepato-renal syndrome does not reach very high values and is not associated with severe hyperpotassemia. PGE₂ synthesis in the kidney is progressively inhibited by renal hemodynamic disturbances with advancing liver cirrhosis, which translates into decreasing PGE-1 levels in the serum. E1 is the vasoconstrictor with the most increased levels in patients with liver cirrhosis Child-Pugh class C and particularly in patients with hepato-renal syndrome. The decreased glomerular filtration rate is associated with an increased amount of ET-1, low sodium in the blood and edema in patients with refractory ascites.

Key words: liver cirrhosis, hepato-renal syndrome, renal hemodynamics.

Оценка патогенетических факторов, влияющих на почечные осложнения у больных циррозом печени

В исследовании включены 82 больных - 40 женщин и 42 мужчины. Раннее обнаружение почечной недостаточности является одним из основных прогностических факторов в менеджменте больных циррозом печени. При циррозе печени класса C по Child-Pugh почечная гемодинамика уже скомпрометирована и характеризуется ростом сосудосуживающих факторов при отсутствии роста показателей эндогенных креатинина и мочевины в сыворотке крови. Азотемия в острой почечной недостаточности при печеночно-почечном синдроме не достигает больших значений и не связана с выраженной гиперкалиемией. Синтез PGE₂ в почках постепенно замедляется из-за нарушения почечной гемодинамики при прогрессировании цирроза печени. У больных циррозом печени класса C по Child-Pugh, особенно при наличии печеночно-почечного синдрома, выявляется повышенная концентрация сосудосуживающего фактора E1. Снижение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с повышенным содержанием ET-1, низким содержанием натрия крови и с отеками.

Ключевые слова: цирроз печени, гепаторенальный синдром, почечная гемодинамика.

Introducere

Anomaliile funcționale renale joacă un rol major în fiziopatologia unui număr impunător de complicații, întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică. Azotemia se constată la 30% de pacienți cu ciroză hepatică și ascită, în insuficiența hepatică acută IRA este prezentă în 55%, ascita refractară determină instalarea sindromului hepato-renal (SHR) în 20% după un an de decompensare și în 40%, după 5 ani de evoluție a cirozei hepatice. La pacienții cu ciroză hepatică Insuficiența Renală Acută (IRA) poate fi indusă de infecții nespecifice în 32%, boli parenchimatose renale - în 24%, IRA prerenală - în 22%, necroza tubulară acută - în 11%, SHR - în 8%, IRA după medicație nefrototoxică - în 3%. Mortalitatea în rezultatul disfuncțiilor renale este crescută substanțial, variind de la 50%-70% în cazul IRA din necroză tubulară acută, la 75%-100% din motiv de SHR. Astfel depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

Perfuzia renală compromisă determină sensibilitatea rinichiului la modificările hemodinamice și la intervenția toxinelor, manifestându-se prin creșterea activității agenților vasoconstrictori și reducerea activității factorilor vasodilatatori la nivelul circulației renale. Blocarea axei renină -angiotenzină cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu blocați ai receptorilor AT1 nu contribuie la remiterea SHR, cea ce sugerează că și alți factori sunt implicați în declanșarea SHR. La nivelul glomerular a fost demonstrată existența de receptori

pentru o varietate de hormoni, cu efecte vasoconstrictoare și vasodilatatoare.

Factori vasodilatatori: sistemul adenozină kalicreină - kinină, adrenomedulina, factorul atrial natriuretic, endotelina 3, glicagonul, histamina, peptida natriuretică tip C, tumor necrosis factor-alfa, oxidul nitric, PGE₂, polipeptidele vasoactive intestinale.

Factori vasoconstrictori: adrenalina, noradrenalina, endotelina 1, sistemul renin-angiotenzin-aldosteron, norepinefrina, dopamina, arginina, vasopresina, tromboxanul B2.

Sinteza prostaglandinelor (PGE) joacă un rol important în păstrarea funcției renale în multe situații critice ale organismului, așa ca dehidratarea, insuficiența cardiacă, șocul, ciroza hepatică decompensată, îndeosebi, în prezența nivelelor crescute de renină, angiotenzină, noradrenalină sau vasopresină. PGE-2 face parte din grupul eicosanoidelor intrarenale (metaboliți ai acidului arachidonic), care sunt substanțe atât paracrine, cât și autocrine cu efect natriuretic. Alterarea sintezei de prostaglandine vasodilatatoare (PGE- 2) are inițial un rol adaptiv în ciroza hepatică și contribuie la reducerea activității sistemului nervos simpatic, la micșorarea sintezei reninei de către aparatul juxtaglomerular, are efect direct asupra glomerulilor prin răspuns antagonist la hormonii, care provoacă vasoconstricția. Tubii colectori sunt sursa principală de prostanoizi, îndeosebi ai PGE-2 (> 95%), în cirozele decompensate, înregistrându-se o creștere a excreției urinare de prostaglandină PGE-2, de 3 ori față de normal. Aceasta se

consideră drept un mecanism compensator în ischemia renală. Inhibarea sintezei de PGE-2 cu administrare de antiinflamatoare nesteroidiene este marcată de o scădere dramatică a filtratului glomerular și diminuarea răspunsului natriuretic al furosemidei și spironolactonei la pacienții cu ciroză și ascită. Studii experimentale pe șobolani cu ciroze experimentale au demonstrat, că injectarea intramusculară a PGE2 a inhibat creșterea proteinelor fazei acute de inflamație, contribuind la ameliorarea funcției renale și hepatice. Astfel elucidarea modificărilor de eliberare endogenă a prostaglandinelor renale ar contribui la elaborarea unor scheme moderne de prevenire și tratament medicamentos al perturbărilor funcționale renale în ciroza hepatică.

La ora actuală endotelina 1 (ET) este cel mai puternic vasoconstrictor natural cunoscut și este compusă din trei peptide (E-1, E-2, E-3), formate din 21 aminoacizi. În rinichi endotelinele sunt sintetizate de celulele glomerulare endoteliale, epiteliale, mezangiale și celulele tubulare, interpretând un rol important în fiziologia renală. ET-1 în ciroza hepatică are efect vasoconstrictor intens cu antrenarea hipersecreției de renină, scade reabsorbția apei prin antagonizarea efectelor vasopresinei asupra tubilor renali, micșorează filtrația glomerulară, datorită vasoconstricției arterelor interlobulare, aferente și eferente renale și reduce excreția de sodiu. La pacienții cu ciroză hepatică și ascită au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1, comparativ cu cele observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții normali. Un studiu efectuat de S. Pribilov, la 45 de pacienți cu ciroză hepatică class Child – Pugh B și C, fără hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă și obezitate, denotă prevalența disfuncțiilor endoteliale la bolnavii cu ciroză avansată și ascită, tradusă prin nivelele crescute semnificativ ale endotelinei plasmatice la pacienții cu ciroză class Child –Pugh C. Sunt cunoscuți 2 receptori ai ET1: ET1-A receptori și ET1-B receptori, studiile lui Laleman au contribuit la depistarea acțiunii selective a acestora în ciroza hepatică, astfel perfuzia de antagoniști ai receptorilor A ai ET1 la șoricea a redus hipertensiunea portală prin dilatarea sinusozilor hepatici, iar perfuzia de antagoniști ai receptorilor B ai ET1 a crescut hipertensiunea portală prin contracția celulelor stelare sinusoidale. Administrarea mixtă a antagoniștilor respectivi micșorează hipertensiunea portală. Contribuția ET-1 în instalarea tulburărilor hemodinamicii renale la pacienții cu ciroză hepatică, necesită în continuare studii suplimentare, iar încercările de a administra antagoniști ai receptorilor de endotelină în viitorul apropiat, pot contribui la tratamentul complicațiilor renale în ciroză și îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.

Una din cele mai severe complicații renale ale cirozei hepatice este SHR, o formă de insuficiență renală acută funcțională progresivă, potențial reversibilă, care survine ca rezultat al vasoconstricției arteriale renale la pacienții cu afecțiuni hepatice severe în absența semnelor de leziuni renale clinice, de laborator și morfologice. Mai frecvent este întâlnită în ciroza hepatică alcoolică și hepatita fulminantă, dar se poate instala și în adenocarcinom hepatic. Verigile implicate în patogenia SHR sunt numai parțial cunoscute, constituind un punct vulnerabil atât în domeniul hepato-

logiei, cât și al nefrologiei moderne. La ora actuală, două teorii tind să explice dezvoltarea SHR. Prima este cea a refluxului hepato-renal, cealaltă a vasodilatării arteriale. În stadiile incipiente ale cirozei hepatice și hipertensiunii portale perfuzia renală este menținută de antagonizarea factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori. Odată cu progresarea bolii, evident, acest echilibru este deteriorat, ceea ce duce la prevalența vasoconstricției severe și necontrolate.

Teoria alternativă a patogeniei SHR susține, că vasoconstricția din SHR nu este determinată de hemodinamica sistemică, ci de deficitul de sinteză a vasodilatatoarelor. Efectul vasoconstrictor neurohumoral în SHR este antagonizat de factorii vasodilatatori renali, dintre care PGE-2 joacă un rol primordial. Valorile urinare ale metaboliților de prostaglandine sunt scăzute la pacienții cu SHR, comparativ cu bolnavii cu ciroză clas Child-Pugh C. Alte studii au arătat rezultate diametral opuse, care denotă că sinteza prostaciclinoi este crescută, dar excreția metaboliților urinari este deteriorată din motiv de prezență a insuficienței renale. Cert este faptul, că inhibarea sau antagonismul acestor substanțe, contribuie la modificarea perfuziei renale. Concentrația endotelinei 1 este crescută în SHR și corijează clearance-ul creatininei în cirozele decompensate. Expansiunea volemică ar părea, că crește secreția de ET-1, care la rândul ei pare a fi dependentă de endotoxinele circulante. În ce măsură hipoxia tisulară sau stresul oxidativ influențează secreția de endotelină nu este cunoscut. Creșterea peroxidării lipidice este frecventă în SHR și induce după unele studii sinteza endotelinei-1 in vitro. Administrarea de vasoconstrictori ai circulației splanhnice în combinație cu expansiunea volemică ameliorează evoluția SHR.

Materiale și metode

Au fost cuprinși în studiu 82 pacienți - 40 femei și 42 bărbați. În câmpul muncii au fost antrenați 22,5%, neangajați în muncă - 77,5%, dintre care pensionari - 15,2%, invalizi - 52,3 %, 10% pacienți s-au declarat șomeri. Vârsta pacienților din lotul de bază a fost cuprinsă între 31 și 70 de ani, cu media de 51,5±1,56 ani. Pacienții repartizați în trei loturi: 30 de pacienți cu ciroză hepatică, clasa Child-Pugh A, 20 de pacienți cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh B, 32 bolnavi cu ciroze hepatice, clasa Child-Pugh C, inclusiv 12 pacienți diagnosticați cu SHR. Etiologia cirozei: toxică (etilică) - la 44 pacienți, virală (B, C) - la 38 pacienți. În studiu nu au fost incluși pacienții cu maladii asociate: hipertensiunea arterială, patologii primare ale miocardului, pericardului, cardiopatia ischemică, ateroscleroza generalizată, afecțiuni valvulare ale cordului, boli sistemice, diabet zaharat, neoplasme, bolnavi cu stenoză a arterelor renale, cu patologii cronice renale tubulo-interstițiale și glomerulare, cu IRC. Pacienții examinați se aflau într-un regim hiposodat, cu restricție de proteină, 1g la 1kg/corp pe zi în caz de encefalopatie hepatică avansată și SHR, restricție de apă în caz de hiponatriemie. Drept lot martor au servit 20 persoane practic sănătoase, vârsta cărora a fost cuprinsă între 25 și 66 de ani, cu media de 48,1 ± 2,4 ani, dintre care 10 bărbați (50%) și 10 femei (50%).

Tabelul 1

Caracteristica parametrilor clinici ai pacienților din lotul de bază conform clasei Child-Pugh

| Parametri clinici | Child -Pugh A 32 p (n) | Child-Pugh B 20 p (n) | Child-Pugh C 32 p (n) |
|--|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sindrom asteno-neurotic | 22 | 16 | 30 |
| Sindrom hemoragic | 8 | 16 | 28 |
| Sindrom hepatomegalie | 19 | 14 | 32 |
| Sindrom splenomegalie | 2 | 6 | 19 |
| Sindrom ascitic | 0 | 9 | 32 |
| 1.Ascită sensibilă la tratament diuretic | 0 | 19 | 7 |
| 2.Ascită refractară la tratament diuretic | 0 | 1 | 25 |
| Sindromul ascito-edematos | 0 | 14 | 30 |
| Tulburări de diureză: 1. Oligurie 2. Anurie | 0 0 | 9 0 | 18 2 |

Tabelul 2

Datele indicilor paraclinici la pacienții cu ciroză hepatică, incluși în studiu

| Indicii biochimici | Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh A 32 pacienți | Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh B 20 pacienți | Pacienți cu ciroză clasa Child-Pugh C 20 pacienți | Pacienți cu Sindrom hepatorenal 12 pacienți | Grupul de control - 20 persoane 20 persoane |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| Clearance creatininei, ml/min | 128,1 ± 10,5 | 110,4 ± 8,4 | 100,5 ± 7,9** | 32,3 ± 0,7*** | 120 ± 10,1 |
| Creatinina serică, mmol/l | 0,07 ± 0,02 | 0,09 ± 0,01 | 0,10 ± 0,02** | 0,61 ± 0,01*** | 0,03 ± 0,01 |
| Urea serică, mmol/l | 7,5 ± 0,2 | 8,5 ± 0,2 | 9,6 ± 0,3 * | 28,3 ± 0,4*** | 6,4 ± 0,3 |
| Natriul seric, mmol/l | 144,3 ± 9,4 | 140,9 ± 8,6 | 136,6 ± 7,8 | 131,2 ± 5,3* | 143 ± 5,4 |
| Potasiul seric, mmol/l | 4,3 ± 0,8 | 4,2 ± 0,6 | 4,7 ± 0,9 | 5,4 ± 0,8 | 4,5 ± 0,4 |
| PGE-2 în ser, pg/ml | 16,55 ± 0,40 | 12,65 ± 0,46* | 10,23 ± 0,53* | 7,22 ± 0,99** | 17,67 ± 0,50 |
| E1 serică, pg/ml | 0,68 ± 0,103 | 1,54 ± 0,15 * | 10,43 ± 2,22* | 15,23 ± 3,44** | 0,74 ± 0,111 |

* p < 0,05 comparativ cu lotul de control, ** p < 0,001, *** p < 0,0001.

Au fost efectuate investigațiile clinice și biochimice în incinta SCM „Sfânta Treime”. Ca măsură a ratei filtratului glomerular s-a folosit determinarea Clearance-ului creatininei endogene după formula lui Cockcroft și Gault. Determinarea ET-1 în ser a fost efectuată prin metoda imunoenzimatică ELISA cu utilizarea chitului Endotelin - Assay Kit IBL. Rezultatele reacției ELISA au fost evaluate spectrofotometric (densitatea optică de 450 nm) prin intermediul analizatorului imunologic. Valorile PGE-2 în ser sunt greu de determinat din motiv de metabolizare rapidă a PGE2, care în circulația sanguină se află aproximativ 30 sec. Din acest motiv, de obicei, se identifică valorile metaboliților PGE-2. În studiu s-a folosit metoda imunoenzimatică cu chitul Prostaglandin E Metabolite Assay Kit, care include metaboliții majori ai PGE-2 într-un derivat comun stabil, determinat prin metoda EIA (pg/ml).

Rezultate și discuții

Drept cauză a exacerbării cirozei hepatice și motiv de internare în spital a fost în 43% de cazuri - încălcarea regimului igienico-dietetic, în 10,1% cazuri - acutizarea infecțiilor respiratorii cronice, în 40,4% - activitatea crescută a cirozei hepatice, în 6,5% cazuri - intoxicația cu alcool.

Astfel s-a constatat prevalența sindromului ascitic cu ascită refractară la tratament diuretic în stadiul Child-Pugh C, asociat cu tulburări severe de diureză. Sindromul hemoragic are tendință de creștere odată cu progresarea cirozei, este persistent și sindromul asteno-neurotic.

Clearance-ul creatininei ca și marker al ratei filtrației glomerulare în ciroza class Child - Pugh A este crescut compensator, odată cu progresia cirozei și administrarea mai frecventă a diureticelor, are tendință spre scădere, deși la valori normale. În prezența sindromului hepatorenal evident se decelează creșterea creatininei și ureei serice, scăderea clearance-ului creatininei (26 ml /min). De menționat, că azotemia în SHR nu atinge valori foarte înalte ca în uremie și nu este asociată de hiperpotasemie marcată, fapt confirmat și de studiul nostru. Valorile natriului seric au tendință de scădere cu creșterea severității afecțiunii. S-a constatat că valorile PGE-2, comparativ cu grupul de control, scade odată cu avansarea cirozei hepatice, iar în prezența SHR, când perfuzia renală este compromisă, efectul vasodilatator al PGE-2 se micșorează semnificativ.

La pacienții incluși în studiu, cu ciroză hepatică și ascită, au fost decelate niveluri mai mari ale ET-1, comparativ cu cele

observate la bolnavii fără ascită sau la subiecții din grupul de control. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemia, scăderea răspunsului la diuretice și instalarea edemelor refractare la tratament diuretic, îndeosebi la pacienții cu SHR.

Concluzii

1. Depistarea precoce a tulburărilor funcționale renale are o importanță predictivă majoră în managementul pacienților cu ciroză hepatică.

2. În cirozele hepatice Clasa Child-Pugh C hemodinamică renală este deja compromisă și se caracterizează prin creșterea factorilor vasoconstrictori în absența ridicării valorilor creatininei și ureei endogene serice.

3. Azotemia în insuficiența renală acută din SHR nu atinge valori foarte înalte și nu este asociată de hipercalemie marcată.

4. Sinteza PGE2 în rinichi este treptat inhibată de perturbările hemodinamice renale odată cu avansarea cirozei hepatice, cea ce se traduce prin micșorarea valorilor PGE-1 în ser.

5. Se constată creșterea valorilor E1 ca cel mai marcat vasoconstrictor, cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică, clasa Child-Pugh C și îndeosebi la pacienții cu SHR.

6. Scăderea ratei de filtrare glomerulară se asociază cu creșterea valorii ET-1, hiponatriemie, prezența edemelor refractare la pacienții cu ascită marcată.

Bibliografie

1. Sandhu BS, Sanyal AJ. Management of ascites in cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2005;9:715-32.
2. Gildea TR, Cook WC, Nelson DR, et al. Predictors of long-term mortality in patients with cirrhosis of the liver admitted to a medical ICU. *Chest.* 2004;126(5):1598-603.
3. Gattoni A, Marotta F, Vangieri B, et al. Hepatorenal syndrome. *Clin Ter.* 2004;155(9):375-89.

Lilia Vlasov

Catedra de Medicină Internă nr. 5

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. Alecu Russo, 11

Tel.: 442191

Recepționat 16.04.2010

Eficacitatea antiinflamatorie și anti-*Helicobacter pylori* a ozonoterapiei în tratamentul bolii ulceroase

N. Bodrug¹, A. Nagara³, A. Zlatovcena², N. Antonova¹, V. Istrate², V. Bașcanschi², M. Ciobanu¹

¹Catedra Medicină internă nr. 6, USMF “Nicolae Testemițanu”

²Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Chișinău

³Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Anti-Inflammatory and Anti-*Helicobacter Pylori* Efficacy of Ozonotherapy in the Treatment of Ulcerous Disease

The aim of the study was to examine the effectiveness of ozonotherapy in eradicating *H. pylori* and its influence on histological structure of gastric and duodenal mucosa. 570 patients with *H. pylori* were examined and treated. All patients were treated in hospital. It was determined that the inclusion of ozonotherapy in the therapeutic complex of duodenal ulcer allows us to increase the efficiency by increasing the degree of eradication of *H. pylori* and the regenerative processes and, eventually, the scarring of ulcerous defect, diminishing the degree of inflammatory reaction of the mucosa, which leads to reduction of postulcerous sclerotic changes and scar expressivity.

Key words: ozonotherapy, ulcerous disease, *H. pylori*.

Противовоспалительная и анти-*Helicobacter Pylori* эффективность озонотерапии в лечении язвенной болезни

Целью исследования было изучение эффективности эрадикации *H. pylori* озонотерапией и её влияние на гистологическую структуру слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Обследовано 570 пациентов с *H. pylori*. Все пациенты лечились в стационаре. Было установлено, что включение озонотерапии в комплексное лечение язвы двенадцатиперстной кишки позволяет повысить эффективность лечения за счет повышения степени эрадикации *H. Pylori*, активации регенеративных процессов и уменьшения степени выраженности воспалительной реакции слизистой оболочки. И, как следствие, ускоряются сроки заживления язвенного дефекта, уменьшаются склеротические изменения и степень выраженности постязвенных рубцов.

Ключевые слова: озонотерапия, язвенная болезнь, *H. pylori*.

Introducere

Boala ulceroasă cu localizare duodenală sau gastrică este o afecțiune cronică recidivantă, evaluând cu acutizări și remisiuni, caracterizată prin prezența unui crater ulceros, ce produce

leziunile submucoasei gastrice sau duodenale, comparativ cu alterarea superficială a mucoasei – eroziuni.

Prevalența ulcerului duodenal în țările dezvoltate a populației adulte constituie 5-15%. Incidența ulcerului duodenal